

*Giorn. It. Ost. Gin. Vol. XXX - n. 1/2  
Gennaio-Febbraio 2008*

## Effetti del tibolone sulla qualità di vita correlata alla salute nelle donne in menopausa

S.M. BHATTACHARYA

EFFECTS OF TIBOLONE ON HEALTH-RELATED  
QUALITY OF LIFE IN MENOPAUSAL WOMEN

*S.M. Bhattacharya*

*Department of Obstetrics and Gynecology,  
Vivekananda Institute of Medical Sciences, Calcutta, India*

*Int. J. of Gynecol. and Obstet. 99: 43-45, 2007  
0020-7292/\$ - see front matter*

© 2007 International Federation of Gynecology and Obstetrics



### Introduzione

La menopausa è un evento naturale nella vita di una donna, dopo gli anni della riproduzione. In molti casi le donne hanno una menopausa indotta chirurgicamente prima della sua naturale comparsa; a un'età relativamente giovane queste donne accusano sintomi di carenza estrogenica, che provoca effetti biologici e psicologici significativi sulla salute e il benessere.

Recentemente, è stata presa in considerazione, insieme con le tradizionali valutazioni della morbosità e della mortalità, la qualità di vita correlata alla salute (HRQOL, *Health-Related Quality Of Life*). La HRQOL valuta la soddisfazione delle pazienti per uno specifico livello di funzione, e rappresenta gli effetti funzionali di una malattia e del suo trattamento in una donna, come percepiti dalla donna stessa (1).

Per valutare la HRQOL sono stati sviluppati strumenti, che molti clinici hanno introdotto routinariamente nelle loro pratica clinica e nella ricerca.

La *Menopause Rating Scale* (MRS) è stata sviluppata all'inizio degli anni '90 in risposta alla mancanza di scale standardizzate per misurare l'entità dei sintomi menopausali e il loro impatto sulla HRQOL. Una donna può agevolmente completare essa stessa la scala. Vi sono evidenze che dimostrano che la MRS misura e confronta in maniera efficace la HRQOL delle donne in menopausa in differenti regioni e nel tempo.

Gli effetti avversi della terapia estrogenica per i sintomi menopausali hanno indotto a ricercare modalità alternative di trattamento. Il tibolone è un regolatore selettivo dell'attività estrogenica a livello dei tessuti. Dopo somministrazione orale, esso viene rapidamente convertito in due metaboliti degli estrogeni (3 $\alpha$ -OH-tibolone e 3 $\beta$ -OH-tibolone), che sono responsabili dei suoi effetti estrogenici su ossa, vagina, e sintomi climaterici, e in un terzo metabolita, il  $\delta$ 4-tibolone, che ha un'attività progestinica e androgenica che previene la stimolazione dell'endometrio (2). Numerosi studi controllati contro placebo hanno dimostrato che il tibolone, alla dose di 2,5 mg/die, allevia i sintomi climaterici. L'entità di tale effetto è paragonabile a quella della terapia ormonale a base di estrogeni (3). Sono pochi gli studi che hanno esplorato l'effetto del tibolo-

ne sulla HRQOL delle donne in menopausa.

Il presente studio è una valutazione dell'effetto del tibolone sulla HRQOL mediante l'utilizzazione della scala MRS II.

## Materiali e metodi

Si è trattato di uno studio osservazionale prospettico non controllato, condotto su 100 donne sottoposte a isterectomia totale addominale con salpingo-ovariectomia bilaterale per varie condizioni ginecologiche benigne, e cioè, emorragie uterine disfunzionali, fibroidi ed endometriosi. Dopo periodi di tempo variabili dall'intervento, queste donne riferivano differenti gradi di sintomi menopausali. Dopo avere appreso dai media (stampa e mezzi di comunicazione elettronici) le informazioni riguardo agli effetti collaterali iniziali e ai potenziali rischi della terapia estrogenica, le donne optavano per il trattamento con tibolone (Livial, Organon, Oss, Olanda). Esse fornivano verbalmente il proprio consenso a tale trattamento. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico del Sri Aurobinda Seva Kendra, Calcutta, India.

La scala MRS elenca 11 sintomi/disturbi. A ogni sintomo può essere assegnato un punteggio da 0 (nessun disturbo) a 4 (i più gravi). La paziente fornisce la sua personale percezione del sintomo, marcando una delle 5 possibili caselle sulla "intensità" di ciascuno di essi.

La scala MRS ha tre subscale indipendenti: (1) vegetativa somatica; (2) psicologica; e (3) urogenitale. La MRS veniva calcolata da ogni donna in occasione della visita iniziale prima di assumere il tibolone, dopo 3 mesi, e infine al termine dei 12 mesi di trattamento. Ogni volta veniva registrato il peso corporeo.

Per valutare l'effetto del tibolone in termini di miglioramento della qualità di vita, l'analisi statistica è stata eseguita usando il principio dell'intenzione di trattamento ("*intention-to-treat*") in donne con menopausa chirurgica; ciò a causa del grande numero di dropout nei due periodi di valutazione. Pertanto, la probabilità di alleviare i vari sintomi menopausali veniva calcolata secondo il metodo dell'intenzione al trattamento.

I criteri di esclusione erano i seguenti: (1) donne che nei 3 mesi precedenti avevano già assunto un qualche tipo di preparato a base di estrogeni; (2) donne con malattie mediche gravi, quali nefropatie, epatopatie, cardiopatie, diabete non controllato, storia di tromboembolia venosa; (3) donne con neoplasie maligne o condizioni premaligne istologicamente documentate a carico degli organi genitali o delle mammelle; (4) donne che per qualsiasi motivo assumevano psicofarmaci.

## Risultati

All'inizio dello studio sono state reclutate 100 donne. Dopo 3 mesi, 62 donne sono ritornate per il follow-up, mentre dopo 12 mesi ne sono tornate soltanto 15.

I motivi dell'interruzione della terapia erano: (1) effetti avversi (5 casi di cefalea, 3 di pigmentazione cutanea, 1 di edemi agli arti inferiori, 1 di senso di fastidio al torace); e (2) costo (in India il tibolone è piuttosto caro). Quest'ultimo è il motivo principale della cattiva compliance dopo 3 mesi di trattamento.

La Tabella 1 mostra le caratteristiche demografiche delle donne studiate. Difficilmente si osservava una qualche modificazione del peso corporeo, anche dopo 12 mesi di trattamento. La durata minima della menopausa era di 3 mesi, quella massima di 48 mesi.

La Tabella 2 mostra i punteggi medi nelle tre subscale MRS delle donne che hanno completato lo studio (gruppo "intenzione al trattamento"), e la Tabella 3 la loro riduzione percentuale (gruppo "tutte le pazienti trattate").

## Analisi statistica

L'analisi secondo il principio dell'intenzione al trattamento ("*intention-to-treat analysis*") ha mostrato che la probabilità di vedere alleviati i vari sintomi era dello 0,74 durante i primi 3 mesi, e dello 0,26 durante il periodo compreso tra 3 mesi e 1 anno. Le probabilità cumulative dall'inizio dello studio erano dello 0,74 e dello 0,20, rispettivamente per i due periodi di tempo della valutazione.

## Discussione

Gli estrogeni sono stati usati per decenni quale terapia ormonale per prevenire certi disturbi cronici o alleviare i sintomi dovuti alla menopausa. L'opinione che prevale attualmente riguardo alla terapia ormonale è quella di personalizzare il trattamento a seconda delle necessità individuali e delle preferenze di ogni singola donna, e di scegliere il trattamento ottimale in termini di formulazioni, posologia e via di somministrazione. Questo trattamento deve mirare anche al miglioramento della HRQOL.

La MRS è uno strumento autosomministrato per valutare la HRQOL delle donne in menopausa; è stato dimostrato che ha elevate affidabilità e validità, una eccellente applicabilità, e una abbastanza buona ripetibilità (4,5).

TABELLA 1 - CARATTERISTICHE DELLE DONNE E PUNTEGGI MEDI MRS (GRUPPO DI "TUTTE LE DONNE STUDIATE").

	Valore		
	Inizio dello studio	Dopo 3 mesi	Dopo 12 mesi
No. di donne	100	62	15
Peso corporeo, kg <sup>a</sup>	62,8 ± 9,6	63,2 ± 9,1	62,8 ± 9,7
Score MRS totale medio <sup>b</sup>	28,1	14,4	10,5
Età anni	44,6 ± 5 (37-54)		

<sup>a</sup> I valori sono espressi come media ± DS (range).  
<sup>b</sup> Gruppo "tutte le pazienti trattate": tutte le donne studiate che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco.

Gulseren et al. (6) hanno sottolineato la necessità di uno strumento, specifico della menopausa, per misurare la qualità di vita, al fine di determinare quali sono gli aspetti per i quali il tibolone è efficace.

Il presente studio ha dimostrato che dopo 12 mesi di trattamento non si aveva incremento ponderale (Tab. 1). Le donne il cui miglioramento rispetto alle condizioni basali era <5% sono state considerate "non-responsive". "Debolmente responsive" erano quelle che presentavano miglioramenti >5% ma <25%, e "fortemente responsive" quelle con risposte >25% (7). Il presente studio ha dimostrato che il tibolone causava miglioramenti significativi della qualità di vita complessiva. Quelli massimi si ottenevano nei primi 3 mesi (riduzione del punteggio da 28,1 a 14,4, corrispondente al 48,7%). I miglioramenti continuavano, ma più lentamente, anche nei successivi 9 mesi, con un miglioramento del punteggio del 27,1% (riduzione da 14,4 a 10,5). Per quanto riguarda le tre subscale, i sintomi vegetativi somatici diminuivano di oltre l'80%, rispetto a riduzioni minori di quelli psicologici e urogenitali.

Chittacharoen et al. (8) hanno studiato l'efficacia della terapia ormonale sostitutiva orale con il preparato a base di estradiolo valerato/levonorgestrel nell'alleviare i disturbi della menopausa in donne thailandesi in fase sia perimenopausale che postmenopausale. In questo studio prospettico non-controllato e in aperto di Fase IV, i sintomi vegetativi somatici si erano ridotti del 32,5% dopo 3 mesi e del 35% dopo 6 mesi; le corrispondenti riduzioni di quelli psichiatrici erano del 34,1% e del 32,9%, mentre per quelli urogenitali la riduzione dopo 3 mesi era del 29,3%, ma a 6 mesi non si erano avuti ulteriori miglioramenti.

Meeuwssen et al. (9) hanno osservato, in uno studio condotto con impiego di tibolone in 85 donne sane in postmenopausa, miglioramenti significativi della qualità di vita dopo 12 mesi di terapia. Il punteggio tota-

TABELLA 2 - SCORE MRS MEDI PER LE TRE SOTTOSCALE ("GRUPPO "INTENTION-TO-TREAT").

	Sintomi vegetativi somatici	Sintomi psicologici	Sintomi urogenitali
Inizio dello studio	9,9	12,2	7
Dopo 3 mesi	5,3	5	2,9
Dopo 12 mesi	3,8	4,4	2,4

*Gruppo "intention-to-treat": donne che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio e hanno avuto almeno una valutazione dell'efficacia.*

TABELLA 3 - DIMINUIZIONE (%) NELLE TRE SUBSCALE (GRUPPO "TUTTE LE PAZIENTI TRATTATE").

	Sintomi vegetativi somatici	Sintomi psicologici	Sintomi urogenitali
Dopo 3 mesi	81,8	45,8	50
Dopo 12 mesi	86	60	62

le medio era diminuito da 46,6 al basale a 25,2 dopo 12 mesi. Egarter et al. (10), in uno studio sugli effetti del tibolone in donne in menopausa hanno riscontrato, dopo 4 mesi, una riduzione altamente significativa dello score totale MRS (37,5 vs 18,3) in ciascuno dei singoli disturbi.

Nel presente studio abbiamo osservato che i significativi miglioramenti della HRQOL ottenuti nei primi 3 mesi si mantenevano anche in seguito, seppure in minor grado. I limiti dello studio erano: (1) il fatto di essere eseguito in donne con menopausa chirurgica intervenuta in relativamente giovane età; (2) una importante percentuale di dropout (85%) alla fine del primo anno; e (3) la mancanza di un gruppo di controllo.

## Bibliografia

1. REJESKI WJ, BRAWLEY LR, SHUMAKER SA. *Physical activity and health-related quality of life*. Exerc Sport Sci Rev 1996;24:71-108.
  2. KLOOSTERBOER HJ. *Tibolone: a steroid with a tissue-specific mode of action*. J Steroid Biochem Mol Biol 2001;76:231-8.
  3. LANDGREN MB, HELMOND FA, ENGELEN S. *Rbolone relieves climacteric symptoms in highly symptomatic women with at least seven hot flushes and sweats per day*. Maturitas 2005;50:222-30.
  4. SCHNEIDER HPG, HEINEMANN LAJ, THIELE K. *The Menopause Rating Scale (MRS): cultural and linguistic translation into English*. Life Med Sci Online 2002;3, doi:10.1072/LO.
  5. SCHNEIDER HPG, HEINEMANN LAJ, ROSEMEIER HP, POTTHOFF P, BEHRE HM. *The Menopause Rating Scale (MRS): reliability of scores of menopausal complaints*. Climacteric 2000;3:59-64.
  6. GULSEREN L, KALAFAT D, MANDACI H, GULSEREN S, CAMLI L. *Effects of tibolone on the quality of life, anxiety-depression levels and cognitive functions in natural menopause: an observational follow-up study*. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2005;45:71-3.
  7. HEYERICK A, VERVARCKE S, DEPYPERE H, BRACKE M, DE KERKELEIRE D. *A first prospective, randomized, double blind, placebo-controlled study on the use of a standardized hop extract to alleviate menopausal discomforts*. Maturitas 2006;52:164-75.
  8. CHITTACHAROEN A, DOMHARDT R, MANONAI J, THEPPISAI U, GOLBS S. *Alleviation of the climacteric symptoms with oral sequential hormone replacement therapy*. J Med Assoc Thai 2004;87(1):1-7.
  9. MEEUWSEN IB, SAMSON MM, DUURSMA SA, VERHAAR HJ. *The influence of tibolone on quality of life in postmenopausal women*. Maturitas 2002;41:35-43.
  10. EGARTER C, SATOR M, BEGHAMMER P, HUBER J. *Efficacy, tolerability and rare side effects of tibolone treatment in postmenopausal women*. Int J Gynecol Obstet 1999;64:281-6.
-